

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.210.398

21 N° d'enregistrement national

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.45528

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

22 Date de dépôt 20 décembre 1972, à 16 h 22 mn.

41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 12-7-1974.

51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00; C 07 e 97/00; C 07 d 7/00; C 07 d.

71 Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

73 Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire :

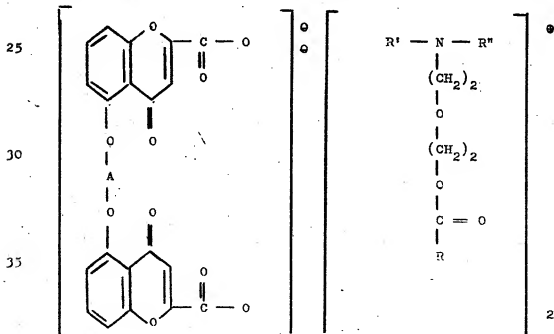
54 Sels de chromone à usage de médicaments.

72 Invention de : Robert Aries.

33 32 31 Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des nouveaux composés utilisables comme médicaments et constitués par les sels formés entre une bis-(carboxychromone) et un carboxylate d'aminoéthoxyéthyle.

- 5 Il est connu d'utiliser des bis(carboxychromones) dans le traitement de l'asthme allergique ; de tels composés ont été décrits dans le brevet britannique n° 1174905 et l'un d'eux a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques (PEPYS & FRANKLAND, Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease, BUTTERWORTHS, 1970 ; COX & Coll., Advances in Drug Research, 1970, 1, 115 ; SHEARD & BLAIR, Int.Arch.Allergy, 1970, 38, 217 ; ORR & Coll., Clin.Exp.Immunol., 1970, 7, 745 ; CATRNS & Coll., J.Med. Chem., 1972, 15, 583 ; ELLIS & BARKER, Progr.Med.Chem., 1972, 2, 65).
- 15 La forme d'administration courante de ce type de médicament est le sel de sodium. Or, il a été trouvé par la Demanderesse que certains sels dérivés des carboxylates d'aminoéthoxyéthyle présentaient des avantages par rapport au sel de sodium comme, par exemple, une action spasmolytique accrue sur les muscles bronchiques et un effet sédatif et prophylactique plus durable.
- 20 L'invention vise donc, à titre de médicaments et produits industriels nouveaux, les sels définis par la formule suivante :



- dans laquelle A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, R représente un reste phénothiazinyle-10 ou un reste phényl-1 alcoyle léger ou un reste phényl-1 cycloalcoyle ; R' et R'' représentent chacun un reste alcoyle léger et peuvent aussi être ensemble un groupe $(\text{CH}_2)_n$ dans lequel n est égal à 5 ou 6.

Parmi les sels ainsi définis, il peut être cité ceux formés entre les bis(carboxychromones) et les carboxylates d'aminoéthoxy-éthyle suivants :

10 Bis(carboxychromones)

- Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,2 éthane
 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 propane
 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane
 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 oxa-2 propane

15 Carboxylates d'aminoéthoxyéthyle

- (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (diméthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (dipropylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (éthylméthylamino-2 éthoxy)-2

20 éthyle

- (Phénothiazinyl-10)carboxylate de $\text{[pyrrolidinyl-1]-2 éthoxy-2 éthyle}$
 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle

25 Phényl-2 propionate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle

- Phényl-2 butyrate de (diméthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phényl-2 butyrate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phényl-2 butyrate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclopentylphénylacétate de (diméthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 30 α -cyclopentylphénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclopentylphénylacétate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclohexylphénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclohexylphénylacétate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle

Les composés visés par l'invention sont préparés par

- 35 l'action d'une bis(carbonylchromone) sur un carboxylate d'amino-éthoxyéthyle tels qu'ils résultent des définitions précédentes.

L'opération est effectuée, de préférence, dans un liquide solvant des réactifs mis en présence comme, par exemple, l'eau, les alcools, les hydrocarbures aromatiques, les éthers-oxydes,

- 40 les dialcoylamides et les hétérocycles oxygénés.

Une telle préparation est décrite ci-après comme exemple et sans qu'il en résulte de limitation.

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane, sel de l' α -cyclopentyl phénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle

- 5 Dans 500 millilitres d'éthanol anhydre, on dissout 23,4 grammes (0,05 mole) de bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane ; d'autre part, on dissout 31,7 grammes (0,1 mole) d' α -cyclopentyl phénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle dans 500 millilitres d'éthanol. On réunit les
10 deux solutions et évapore l'éthanol, dans un évaporateur rotatif, sous pression réduite.

- L'invention vise aussi toutes les formes pharmaceutiques connues contenant au moins un des composés précédemment définis. De telles formes sont, par exemple, des poudres, granulés,
15 comprimés, dragées, cachets, capsules, gélules, suppositoires, solutés buvables, solutés injectables et solutés inhalables.

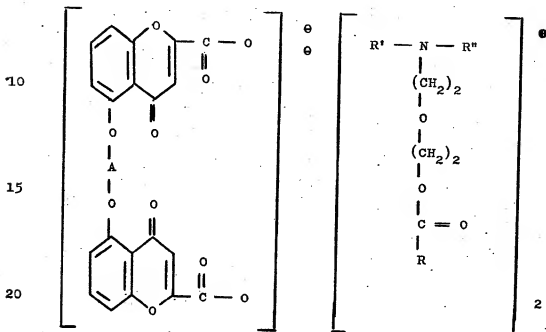
- Pour la réalisation de ces formes pharmaceutiques, il peut être ajouté aux composés suivant l'invention tout adjuvant habituellement utilisé dans l'industrie pharmaceutique tel que
20 talc, kaolin, amidon, lactose, saccharose, glucose, graisses animales ou végétales, liants et colorants.

- Une forme particulièrement intéressante consiste dans une poudre très fine pouvant être administrée par inhalation ; une telle poudre est constituée d'un ou plusieurs composés de
25 l'invention seuls ou accompagnés d'une charge soluble telle que le lactose ou le glucose. La finesse de la poudre doit être préférablement telle que les grains soient d'une taille inférieure à 20 microns et que la majeure partie présente une taille comprise entre 1 et 5 microns.

- 30 Les doses journalières sont comprises entre 0,01 et 1,2 gramme et, de préférence, entre 0,02 et 0,6 gramme. Les doses unitaires d'administration sont comprises entre 5 et 500 milligrammes et, de préférence, entre 10 et 300 milligrammes.

REVENDICATIONS

1 - Produits industriels nouveaux constitués par les
5 sels définis par la formule suivante :



dans laquelle A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
25 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, R représente un reste
phénothiazinyle-10 ou un reste phényl-1 alcoyle léger ou un
reste phényl-1 cycloalcoyle ; R' et R'' représentant chacun un
reste alcoyle léger et peuvent aussi être ensemble un groupe
(CH_2)_n dans lequel n est égal à 5 ou 6.

2 - Produit industriel conforme à la revendication 1
30 constitué par le sel formé entre une des bis (carboxychromones)
suivantes :

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,2 éthane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 propane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane

35 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 oxa-2 propane

et un des carboxylates d'aminoéthoxyéthyle suivants :

(Phénothiazinyl-10)carboxylate de (diméthylamino-2 éthoxy)-2
éthyle

40 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2
éthyle

- (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (dipropylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (éthylméthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
- 5 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de \angle -(pyrrolidinyl-1)-2 éthoxy- \angle -2 éthyle
 (Phénothiazinyl-10)carboxylate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phényl-2 propionate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
- 10 Phényl-2 butyrate de (diméthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phényl-2 butyrate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 Phényl-2 butyrate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclopentylphénylacétate de (diméthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclopentylphénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
- 15 α -cyclopentylphénylacétate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclohexylphénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle
 α -cyclohexylphénylacétate de (pipéridino-2 éthoxy)-2 éthyle
- 3 - Produit industriel conforme à la revendication 2
 constitué par le bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2
- 20 propane, sel de 1' α -pentyl phénylacétate de (diéthylamino-2 éthoxy)-2 éthyle.
- 4 - Procédé de fabrication de sels conformes à l'une
 quelconque des revendications 1 à 3 consistant à faire agir une
 bis (carboxychromone) sur un carboxylate d'aminoéthoxyéthyle
- 25 convenable.
- 5 - Procédé conforme à la revendication 4 utilisant un
 liquide solvant des réactifs mis en présence.
- 6 - Médicament comprenant au moins un des composés définis
 dans les revendications 1 à 3 et, facultativement, un adjuvant
- 30 choisi parmi ceux habituellement utilisés dans l'industrie
 pharmaceutique.
- 7 - Médicament conforme à la revendication 6 présentée sous
 une forme pharmaceutique connue.
- 8 - Médicament conforme à la revendication 7 caractérisé
- 35 en ce que la forme est choisie parmi les poudres, les granulés,
 les comprimés, les dragées, les cachets, les capsules, les
 gélules, les suppositoires, les solutés buvables, les solutés
 injectables et les solutés inhalables.
- 9 - Médicament conforme à la revendication 8 constitué par
- 40 une poudre fine utilisable en inhalation et dont les particules

présentent une taille inférieure à 20 microns.

10 - Médicament conforme à l'une quelconque des revendications 7 à 9 présenté en dose unitaire de poids compris entre 5 et 500 milligrammes.